

2321841

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-181475

⑬ Int. Cl.³C 07 D 295/18
A 61 K 31/40

識別記号

AAM

庁内整理番号

Z 7451-4C
7475-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)8月7日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全5頁)

⑮ 発明の名称 ビロリジン誘導体およびそれを有効成分とする抗健忘症剤

⑯ 特 願 平1-321830

⑰ 出 願 平1(1989)12月12日

⑱ 発 明 者 斎 藤 静 男 東京都大田区大森北2-13-1 アサヒビール株式会社応用技術研究所内

⑲ 出 願 人 アサヒビール株式会社 東京都中央区京橋3丁目7番1号

⑳ 代 理 人 弁理士 友松 英爾

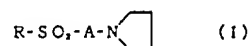
明 細 書

1. 発明の名称

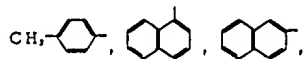
ビロリジン誘導体およびそれを
有効成分とする抗健忘症剤

2. 特許請求の範囲

1. 一般式



(式中、Rは下記のいずれかである。



(ここで、nは6~8である。)、Aはアミノ酸残基である。)

で示されるビロリジン誘導体。

2. 一般式



(式中、RおよびAは前記と同一である。)

で示されるビロリジン誘導体を有効成分として含有する抗健忘症剤。

3. 発明の詳細な説明

〔技術分野〕

本発明は新規なビロリジン誘導体およびそれを有効成分として含有する抗健忘症剤に関する。

〔従来技術〕

プロリン特異的エンドペプチダーゼは、オキシトシン不活性化酵素として、子宮中から発見された〔Science, 173, 827(1971)〕。この酵素は、記憶に関係があるとされるバソプレッシン、TRH等を不活性化することから、プロリン特異的エンドペプチダーゼを阻害することにより、記憶に関係があるとされるペプチドの代謝を抑制し、健忘症の予防や治療を行う研究が行われている〔蛋白質・核酸・酵素 25(6), 513(1980); 日本農芸化学会誌 58(11), 1147(1984); J. Neurochem., 41, 69(1983); 同42, 237(1984)〕。

そこで、プロリン特異的エンドペプチダーゼ

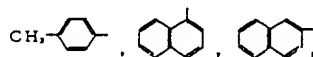
を阻害する薬物として、種々のプロリン誘導体が合成されてきた。例えば、プロリルプロリナール誘導体〔蛋白質・核酸・酵素、29,127(1984)、日薬理誌、89,243(1987)〕、2-置換（例えばアルデヒド、アルキル、アリル、カルボキシまたは水酸基置換）のN-アシルピロリジン誘導体（特開昭61-37764号、特開昭61-183297号、特開昭61-238775号、特開昭61-238799号および特開昭62-114957号公報参照）、2-オキシピロリジン誘導体（特開昭62-461号公報参照）、さらには2-非置換のN-アシルピロリジン誘導体（特開昭62-114978号公報参照）などであり、これらが次々と合成され、スクリーニングされてきた。

〔構成〕

第1の本発明は、一般式

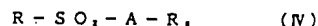


〔式中、Rは下記のいずれかである。〕



〔式中、Aはアミノ酸残基である。〕

を縮合反応に付す方法、あるいは(ロ)一般式(IV)および(V)で示される化合物



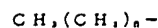
〔式中、RおよびAは前記と同一であり、R₁は水酸基またはハロゲンである。〕



を縮合反応に付す方法などがある。

本発明のピロリジン誘導体を抗健忘症剤として使用する場合、例えば錠剤、カプセル剤、軟カプセル剤、散剤、注射剤、貼付剤などの適宜な剤型をもって投与できる。これらの剤型による各種製剤の調製にあたっては、賦形剤、溶解補助剤、結合剤、防腐剤、安定剤、香味剤などを使用することができる。

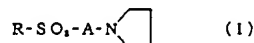
錠剤、カプセル剤などに混和することのできる補助薬の具体例は次のものである。トラガン



（ここで、nは6～8である。）、Aはアミノ酸残基である。）

で示されるピロリジン誘導体に関する。

第2の本発明は、一般式



〔式中、RおよびAは前記と同一である。〕

で示されるピロリジン誘導体を有効成分として含有する抗健忘症剤に関する。

本発明のピロリジン誘導体は、同一の薬効があることで知られている唯一の市販商品“アニラセタム”（ロッシェ社）よりはるかに高いプロリン特異的エンドペプチダーゼ阻害活性を示す。

本発明のピロリジン誘導体の製造法は、(イ)一般式(II)および(III)で示される化合物



〔式中、Rは前記と同一であり、R₁は水酸基またはハロゲンである。〕

トゴム、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチンのような結合剤、微晶性セルロースのような賦形剤、コーンスターチ、前ゲル化スターチ、アルギニン酸などのような崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、スクロース、ラクトースまたはサッカリンのような甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリーのような香味剤、単位使用形態がカプセルの場合、上記のタイプの材料のほかに脂肪油のような液状担体を含有することができる。種々の他の材料は被覆剤としてまたは用量単位の物理的形態を別の方法で変化するために存在させることができる。例えば錠剤はシュエラック、シュガーまたは両方で被覆することができる。シロップまたはエリキシルは活性化化合物、甘味剤としてスクロース、防腐剤としてメチルおよびプロピルパラベン、染料およびチェリーまたはオレンジ香味のような香味剤を含有することができる。

注射用の滅菌組成物は注射用水、ゴマ油、ヤ

シ油、ピーナツ油、綿実油などのような天然発
生植物油などの試料中に活性物質を溶解また
は懸濁させることによって通常の医薬実施に従
って処方することができる。緩衝剤、防腐剤、
抗酸化剤などを必要に応じて混和することがで
きる。

この抗健忘症剤の投与は、静脈内注射、皮下
注射、筋肉内注射などの各種注射あるいは経口
投与、経皮投与などの種々の方法によって行な
うことができるが、特に好ましいのは経口投与
ならびに静脈内投与であり、その投与量は、一
般には、経口投与の場合は1日5～900mg、静
脈内投与の場合は1日1～500mgが好ましく、
1日数回に分けて投与されてもよい。老人性痴
呆症等の健忘症の種類や症状あるいは投与方法
などによりその投与量は変化することが一般的
であり、上記範囲外で投与することもできる。

(実施例)

以下に本発明のピロリジン誘導体の実施例に
ついて述べる。

乾燥後、酢酸エチルを減圧留去した。残渣を酢
酸エチルヘキサンから結晶化させた(0.82g、
57%)。

実施例 2

N-p-トルエンスルホニル-L-グリシルピロリ
ジン(化合物No 1)の合成

実施例 1 の p-トルエンスルホニル-L-アラニ
ンの代わりに、p-トルエンスルホニル-L-グリシ
ンを用いることにより製造した。

実施例 3

N-p-トルエンスルホニル-L-ロイシルピロリ
ジン(化合物No 3)の合成

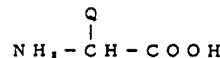
p-トルエンスルホニル-L-ロイシンを用いる
ことにより実施例 1 と同様の方法により製造し
た。

実施例 4

N-p-トルエンスルホニル-L-フェニルアラ
ニルピロリジン(化合物No 4)の合成

p-トルエンスルホニル-L-フェニルアラニン
を用いることにより実施例 1 と同様の方法によ
り製造した。

なお、アミノ酸を一般式、



で表わすと、Qが(Ⅰ)環状構造のもの、(Ⅱ)環
状構造のもの、(Ⅲ)芳香族構造のものに大別で
きるが、

(Ⅰ)の代表例は、実施例 1, 2, 3, 6

(Ⅱ)の代表例は、実施例 5, 9

(Ⅲ)の代表例は、実施例 4, 7, 8

である。

実施例 1

N-p-トルエンスルホニル-L-アラニルピロリ
ジン(化合物No 2)の合成

p-トルエンスルホニル-L-アラニン(1.2g)お
よびピロリジン(0.35g)をDMF(20ml)に溶解
し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.0g)お
よび水溶性カルボジイミド(VSCI)(1.0g)を氷冷
下攪拌しながら加え、30分間攪拌を続けた。さ
らに、室温で一晩放置後、酢酸エチルで抽出し、
酢酸エチル層を、10%クエン酸、7%炭酸水素
ナトリウムおよび水で洗浄後、ボウショウにて

実施例 5

N-p-トルエンスルホニル-L-プロリルピロリ
ジン(化合物No 5)の合成

p-トルエンスルホニル-L-プロリンを用いる
ことにより実施例 1 と同様の方法により製造し
た。

実施例 6

N-2-ナフチルスルホニル-L-ロイシルピロリ
ジン(化合物No 6)の合成

2-ナフチルスルホニル-L-ロイシンを用いる
ことにより実施例 1 と同様の方法により製造し
た。

実施例 7

N-2-ナフチルスルホニル-L-フェニルアラ
ニルピロリジン(化合物No 7)の合成

2-ナフチルスルホニル-L-フェニルアラニン
を用いることにより実施例 1 と同様の方法によ
り製造した。

実施例 8

N-オクチルスルホニル-L-フェニルアラニ
ルピロリジン(化合物No 8)の合成

オクチルスルホニル-L-フェニルアラニンを用

用いることにより実施例1と同様の方法により製造した。

実施例9

N-オクチルスルホニル-L-プロリンピロリジン(化合物No.9)の合成

オクチルスルホニルクロリド(213mg)、N-L-プロリンピロリジン・塩酸塩(204mg)およびトリエチルアミン(0.28ml)をジクロルメタン(5ml)に溶解し、2時間室温で攪拌した。ジクロルメタンを減圧留去後、残渣を酢酸エチルで抽出し、0.1M HCl、0.1M NaOHおよび水で洗浄後、ボウショウにて乾燥し、酢酸エチルを減圧留去後、目的物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させた(160mg, 47%)。

これらの化合物の理化学的性状を表-1に示す。

(以下空白)

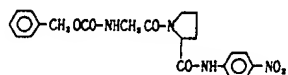
表 - 1

化合物 No.	M.S. (m/z)	融点 ($^{\circ}C$)	分子式	元素分析 (%)			NMRスペクトル ($CDCl_3$, TMS基準, δ)
				C	H	N	
1	282 (M^+)	147~148 (M^+)	$C_{11}H_{18}N_2O_2S$ -0.2H ₂ O	54.60 (54.44)	6.49 (6.35)	9.79 (9.81)	1.7-2.1(4H, m), 2.4(3H, s), 3.15-3.75(6H, m), 5.75(1H, br), 7.35-7.85(each 2H, d, J=8Hz)
2	296 (M^+)	146~147 (M^+)	$C_{11}H_{18}N_2O_2S$	56.74 (56.64)	6.80 (6.91)	9.45 (9.58)	1.25(d, J=3Hz, 3H), 1.5-2.0(4H, m), 2.4(3H, s), 2.8-3.4(4H, m), 3.7-4.3(1H, m), 5.7-6.1(1H, br), 7.3-7.75(each 2H, d, J=8Hz)
3	319 (M^+)	146~149 (M^+)	$C_{11}H_{18}N_2O_2S$	60.33 (60.47)	7.74 (7.89)	8.28 (8.36)	1.05(6H, d, J=8Hz), 1.1-2.2(3H, m), 2.4(3H, s), 2.9-3.4(4H, m), 3.7-4.2(1H, m), 5.5-5.8(1H, m), 7.3-7.8(each 2H, d, J=8Hz)
4	373 (M^+)	116~118 (M^+)	$C_{11}H_{18}N_2O_2S$	64.49 (64.33)	6.49 (6.54)	7.52 (7.60)	1.3-1.7(4H, m), 2.4(3H, s), 2.2- 3.2(6H, m), 3.9-4.4(1H, m), 6.0- 6.2(1H, br)
5	373 (M^+)	144~146 (M^+)	$C_{11}H_{18}N_2O_2S$	59.60 (59.68)	6.88 (6.99)	8.69 (8.69)	1.7-2.3(8H, m), 2.35(3H, s), 3.3 -4.05(6H, m), 4.5-4.8(1H, m), 7.3-7.85(each 2H, d, J=8Hz)
6	375 (M^+)	174~176 (M^+)	$C_{11}H_{18}N_2O_2S$	64.14 (64.06)	7.00 (7.06)	7.48 (7.50)	1.95(6H, d, J=8Hz), 1.2-1.8(7H, m), 2.8-3.3(4H, m), 5.6-5.9(1H, br), 7.3-8.5(7H, m)
7	409 (M^+)	178~179 (M^+)	$C_{11}H_{18}N_2O_2S$	67.62 (67.55)	5.92 (5.92)	6.86 (6.84)	1.0-1.5(4H, m), 2.0-3.0(6H, m), 3.9-4.4(1H, m), 5.9-6.1(1H, br), 7.2(5H, s), 7.3-8.5(7H, m)
8	355 (M^+)	52~54 (M^+)	$C_{11}H_{18}N_2O_2S$ -0.2H ₂ O	59.27 (58.60)	9.36 (10.41)	8.13 (8.05)	0.8-1.05(3H, m), 1.2-1.7(12H, m), 1.75-2.4(8H, m), 3.0-4.0(8H, m), 4.5-4.85(1H, br)
9	395 (M^+)	53~54 (M^+)	$C_{11}H_{18}N_2O_2S$ -0.2H ₂ O	63.35 (63.29)	8.71 (8.69)	7.03 (7.06)	0.8-1.05(3H, m), 1.1-1.5(12H, m), 1.55-2.1(4H, m), 2.5-3.7(6H, m), 4.1-4.6(1H, m), 5.5-5.9(1H, br), 7.2(5H, s)

特開平3-181475(5)

プロリン特異的エンドペプチダーゼ活性の阻害

式(1)の化合物のプロリン特異的エンドペプチダーゼ活性阻害効果を、同ペプチダーゼの残存活性によって示した。実験法は、芳本忠、鶴大典：蛋白質、核酸、酵素、29(2)、127(1984)に準拠したものである。この方法は、Z-Gly-Pro-pNAを用いる方法である。すなわち、20mM トリス塩酸緩衝液(pH7.0)1mlに0.25mlの酵素液と、40%ジオキサランに溶かした5mMの下記の式で示すZ-Gly-Pro-pNA(生化学工業およびBACHEM社より市販)0.25mlを加え、30℃で5分反応させる。1M酢酸緩衝液(pH4.0)0.5mlを加えて反応を止め、410nmでの吸光度を測定する。



結果は、表-2に示した通りである。なお、標準として公知のアニラセタムを用いて、その場合の残存活性も示してある。特に断わらない限り、終濃度は1mMである。

(効 果)

本発明により、新規な化合物を提供するとともに、これを有効成分とする抗健忘剤は、市販品に較べて、はるかに高いプロリン特異的エンドペプチダーゼ活性の阻害による抗健忘効果を示す。

特許出願人 アサヒビール株式会社

代理人 井理士 友 松 英 剛



表-2

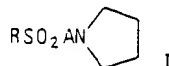
化 合 物 名	残 存 活 性 (%)
1	51.2
2	34.9
3	45.2
4	13.3
5	13.6 *
6	63.9
7	76.5
8	23.9 *
9	70.4 *
アニラセタム	86.8

* 最終濃度0.1mM

残存活性(%)の数値が小さいほどプロリン特異的エンドペプチダーゼ活性の阻害効果が大きいことを示す。

*のあるものは、*のないものに較べて最終濃度が1/10であるから、とくに効果が大きいグループである。

AN 1992:20931 ZCAPLUS
 DN 116:20931
 TI Preparation of N-[(sulfonylamino)acetyl]pyrrolidines as amnesia inhibitors
 IN Saito, Shizuo
 PA Asahi Breweries, Ltd., Japan
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 5 pp.
 CODEN: JKXXAF
 PI JP03181475 A2 910807 Heisei
 AI 89JP-0321830 891212
 DT Patent
 LA Japanese
 OS MARPAT 116:20931
 GI



AB The title compds. I [R = 4-tolyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, (CH₂)_nMe; A = amino acid residue; n = 6-8] and amnesia inhibitors contg. I as active ingredients are claimed. I inhibits proline-specific endopeptidase (II) involved in inactivation of peptides related to biol. memory. A DMF soln. of L-*p*-MeC₆H₄SO₂NHCHMeCO₂H and pyrrolidine was treated with 1-hydroxybenzotriazole and H₂O-sol. NH:C:NH under stirring at 0° for 30 min then the reaction mixt. was kept at room temp. overnight to give I (R = *p*-tolyl, A = L-NHCHMeCO) (III). II in Tris buffer was treated with a dioxane soln. of Z-Gly-Pro-pNA (Z = CO₂CH₂Ph, pNA = NHC₆H₄NO₂-4) in the presence of III at 30° for 5 min, to show a residual activity of 51.2%, vs. 86.8% for aniracetam.

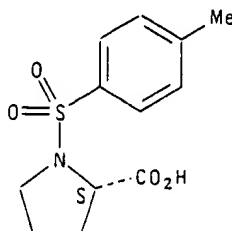
IT 51077-01-1

(acylation with, of pyrrolidine)

RN 51077-01-1 ZCAPLUS

CN L-Proline, 1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.



RN 51077-01-1 ZCAPLUS